

妊娠中に発症し特発性肺線維症を併発した急性間歇性ポルフィリン症の一例

松崎 利也¹⁾ 小倉 浩二¹⁾ 木下 宏実¹⁾ 長谷部 宏¹⁾ 猪野 博保¹⁾
近藤 治男²⁾ 三宅 一³⁾ 福川 久継⁴⁾ 増田健二郎⁵⁾

- 1) 小松島赤十字病院 産婦人科
- 2) 小松島赤十字病院 脳神経外科
- 3) 小松島赤十字病院 呼吸器科
- 4) 小松島赤十字病院 精神神経科
- 5) 小松島赤十字病院 内科

要 旨

急性間歇性ポルフィリン症（AIP）は腹部症状、神経症状、精神症状などの多彩な症状が急性に発症する常染色体優性遺伝の稀な疾患である。また特発性肺線維症（IPF）の妊娠中の発症と妊娠終了後の軽快も稀である。妊娠中にAIPとIPFを発症した一例を報告する。症例は30歳経産婦。挙児希望で来院し、多嚢胞卵巣症候群の診断でクロミフェン療法にて妊娠した。妊娠7週から妊娠悪阻、妊娠12週から切迫流産で入院治療を行い、経過は良好であった。妊娠14週からめまい、性格変化、失見当識、軽い意識障害、眼球運動障害を次々と発症し、妊娠16週に両側性びまん性の重篤な肺炎を発症した。呼吸困難、ショック状態のため挿管し、ICU管理となった。母体保護のため妊娠17週に膣式帝王切で妊娠を中絶した。多彩な症状から診断に苦慮したが、尿中ポルフィリン体を測定しAIPと診断し、肺病変はIPFの合併と診断した。呼吸管理とステロイド等により肺炎は改善し、意識障害も改善傾向を認め入院後9カ月目に退院した。AIPは悪阻やてんかんと初期診断されることも多いが、腹部症状、意識障害を来す疾患として認識すべき疾患である。また、妊娠中にIPFを発症した場合は救命のために治療的妊娠中絶を検討する必要があると思われる。

キーワード：急性間歇性ポルフィリン症、特発性肺線維症、妊娠、意識障害

はじめに

急性間歇性ポルフィリン症（acute intermittent porphyria：以下AIP）は常染色体優性遺伝の稀な先天的代謝異常症であり、発症誘因が加わると、腹部症状、神経症状、精神症状などの多彩な症状が急性に発症する。妊娠は誘発因子のひとつであるが、妊娠中に急性発症した場合の診断は困難であるといわれる。我々は妊娠中にAIPを発症し、さらに特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：以下IPF）を併発した症例を経験したので報告する。

症 例

症例： 30歳 G1P1 身長160cm 体重81kg

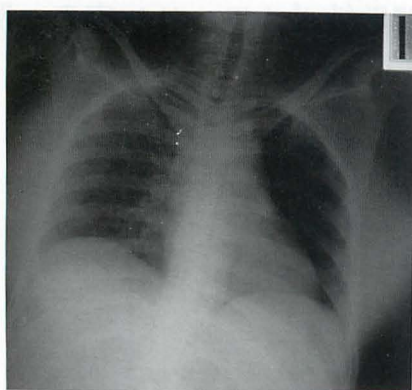
家族歴： 母方の叔母が妊娠中に危篤になり、重症の妊娠中毒症と説明を受けた。姉が妊娠全期間を通して、悪心、嘔吐が続いた。父が糖尿病。

既往歴： 10歳頃から結婚前頃まで年間数回の意識障害（性格の変化、失見当識）のため精神科、脳外科を受診し、てんかん（欠神発作）として治療を受けていた。

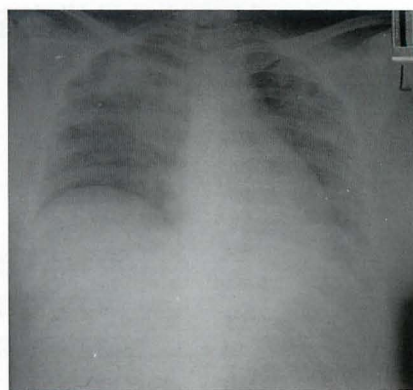
月経歴： 初経13歳。初経以来月経周期は長く不順で、ときに数カ月から1年の無月経もあった。

妊娠分娩歴： 前回妊娠は、結婚後1年で自然に妊娠した。妊娠全期間を通して悪心、嘔吐があり出産までに体重が12kg減少した（77→65kg）。ときに原因不明の腹痛も訴えていた。平成2年10月5日（T+1）に2826g男児をアプガースコア8点（1分後）で正常に分娩した。産後2年間で体重が20kg増加した。

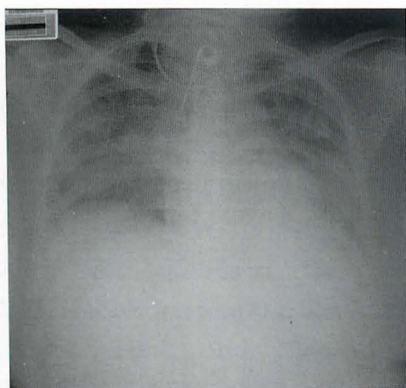
現病歴： 平成7年1月17日、不妊と月経不順、4カ月間の無月経を主訴として来院した。初診時は既往歴、家族歴の申告はなかった。諸検査から多嚢胞卵巣症候群と診断しクロミフェン療法により妊娠した。3月28日（妊娠7週5日）から悪心、嘔吐があり妊娠悪阻と



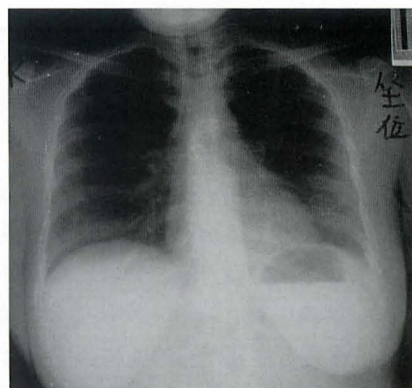
5/28 肺炎発症前



5/30 ひまん性肺炎



7/24 肺線維症



10/12 代償性肺気腫

Fig. 1

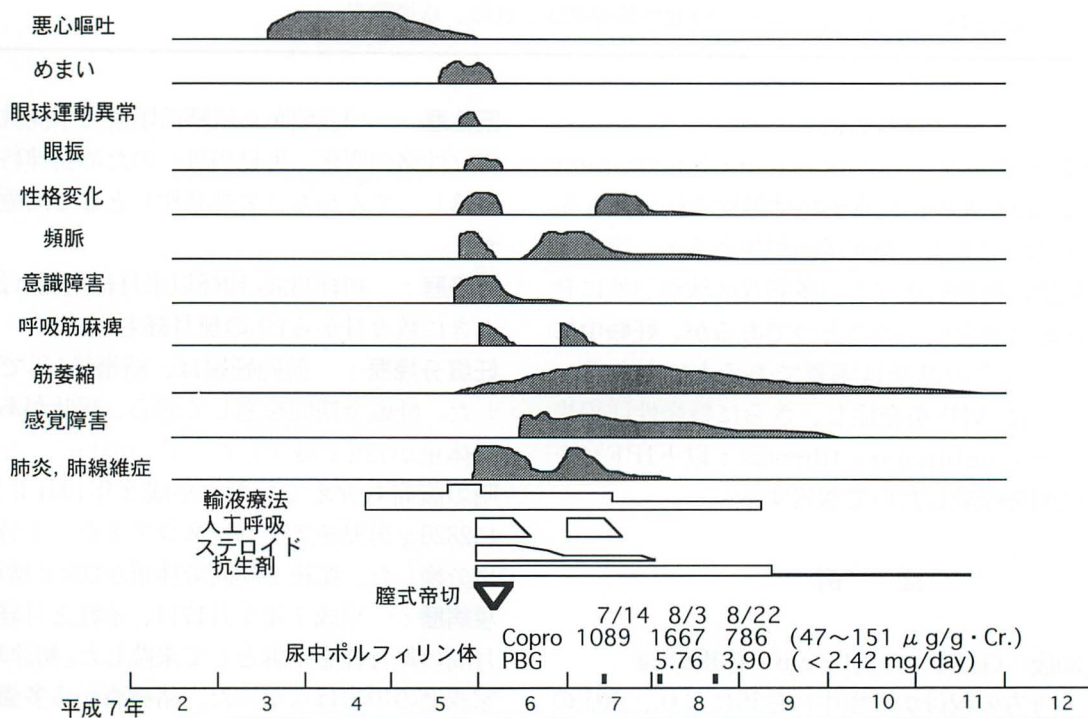


Fig. 2 臨床経過

Table. 1 検査所見

1995. 1. 17. (初診時)			
LH 12.1 IU/1 FSH 7.9 IU/1 PRL 4.8ng/ml TSH 2.5 μ IU/ml freeT3 3.5 pg/ml freeT4 2.2ng/dl			
1995. 5. 22. (眼球運動異常発症時)			
頭部 CT: 左基底核の陳旧性脳梗塞			
1995. 5. 29. (意識障害発症時)			
RBC 435 Hb12.3 WBC16390 Plt 22.8 Na 127 K 4.5 Cl 91			
BUN 3 Cre 0.2 GOT 37 GPT 83 LDH 414 IU/L T-Bil 1.3 T-Cho 258			
TSH<0.1 FreeT3 4.3 FreeT4 2.1 尿比重1.014 UP 30mg/dl US 200 mg/dl ケトン体(±)			
1995. 5. 31. (肺線維症, 肺炎発症時)			
WBC 21480 CRP 30.3 LDH 513 IU/L			
喀痰: 結核菌培養 (-) グラム陽性球菌 (+) グラム陰性球菌 (+) 真菌 (+)			
LE テスト (-) RA (-) 抗 DNA 抗体 (-) 抗核抗体 (-) 抗 ENA 抗体 (-)			
1995. 6. 5. (妊娠中絶時)			
LDH1088 IU/L			
クラミジア抗体 (-) ムンプス抗体価<4倍 麻疹抗体価<4倍 風疹抗体価<4倍			
単純ヘルペス抗体価 64倍 水痘・帯状ヘルペス抗体価<4倍			
サイトメガロ抗体価 256倍 サイトメガロ IgG 2560倍, IgM 10倍			
EB VCA IgG<10倍, IgA<10倍 EB EBNA20倍			
尿中ポルフィリン体	H7. 7. 14.	H7. 8. 3	H7. 8. 22.
Copro (47~151 μ g/g・Cr.)	1089	1667	786
PBG (<2.42mg/day)		5.76	3.90

Table. 2 診断

鑑別診断	除外した根拠
脳幹梗塞	MRI で脳幹に病巣を認めず
ウェルニッケ脳症 (脳幹脳炎)	経口摂取でき体重も増加していた 血中ビタミンB ₁₂ 正常
ウィルス性髄膜脳炎	発熱等の全身症状がない 髄液検査に異常がない
脳血管障害	MRA で異常なし
てんかん	脳波に焦点がない
うっ血性心不全	中心静脈圧正常
膠原病肺の肺病変先行型	典型的な症状が現れない すべての所見を説明できない
確定診断	診断の根拠
急性間歇性ポルフィリン症	多彩な症状が合致する (肺以外) 既往歴も説明可能 尿中ポルフィリン体高値
特発性肺線維症	肺の線維化 萎縮 LDH 高値

臨床経過

入院中の経過を Fig. 2 に示した。妊娠14週から、悪心、嘔吐、めまい、眼球運動異常 (外転不全)、眼振、性格変化、頻脈、意識障害 (傾眠)、呼吸筋麻痺、筋萎縮 (四肢)、感覚障害 (下肢) を順次発症し、妊娠16週に肺炎、肺線維症を発症した (Fig. 1)。

肺炎、肺線維症のため低酸素症となり ICU で呼吸循環管理を行い救命した。意識障害、肺線維症などには改善傾向がなく、母体に対する治療を優先するため、また妊娠が病状を悪化させている可能性も考え、病状が安定した6月10日 (妊娠17週6日)

診断、4月10日から輸液療法を施行した。4月29日 (12週0日) から切迫流産も加わり、入院のうえ薬物療法、輸液療法を施行した。病状は改善傾向にあったが、5月15日 (14週2日) からめまい、性格変化、軽い意識障害、眼球運動障害、頻脈を次々と発症した。既往歴の申告があり脳外科、精神科と共診した。5月30日 (16週3日) に突然、両側性びまん性の重篤な肺炎を発症した。

に膣式帝王切開術により妊娠を中絶した。重篤な肺病変と多彩な症状に加え、てんかんとしての既往歴もあることから、脳幹梗塞など多くの疾患との鑑別を要し、診断が困難であった。症状から AIP を疑い尿中ポルフィリン体を測定したところ、コプロポルフィリン、ポルフォビリノゲンが緩解期にも高値であり AIP と診断した (Table. 1、Table. 2)。AIP では腹部症状、精神症状、神経症状など多彩な症状が発症するが、本例では腹痛、嘔吐、意識障害、幻覚、運動麻痺、脳

神経麻痺、頻脈、暗赤色尿などがみられた (Table. 3)。しかしながら、本例において最も重篤であったのは肺病変であり、これがAIPの症状ではないため診断に苦慮した。胸部X線写真の経過で、5月28日には肺は正常であるが、わずか2日後(5月30日)、呼吸困難を訴えたときにはびまん性両側性の肺陰影が見られており、肺病変は急激に発症したと考えられる。その後、肺は線維化を起し萎縮している(7月24日)。両側肺野に広範囲に炎症があり、線維化による肺の萎縮が著しいことから、細菌性の肺炎や誤嚥による肺炎とは考えにくい。血液検査と症状から間質性肺炎をおこすウィルス感染も否定的であり、特定の原因が認められなかった。呼吸不全の症状と血中LDH上昇から特発性肺線維症(IPF)と診断した。なお肺生検は施行しなかったため組織診断はしていない。

Table. 3 症状

初 発	全経過中
腹部症状 腹痛 嘔吐 便秘 下痢	
精神症状 意識障害 痙攣 てんかん発作 幻覚 妄想 ヒステリー 性格変化(攻撃的性格)	
神経症状 脱力 運動麻痺 四肢知覚障害 異常知覚(筋痛など) 脳神経麻痺(眼球運動異常など) 膀胱直腸障害 自律神経異常、内分泌異常など 不眠 不安感 胸部絞扼感 腰背部痛 頻脈 高血圧 著明な発汗 暗褐色尿 肝機能異常	球麻痺 筋萎縮 呼吸筋麻痺 電解質異常 多尿 糖代謝異常 白血球増多 甲状腺機能異常

AIPの症状を示した。

太字：本症例に認められた症状

下線：既往歴に認められた症状

Table. 4 AIP 合併妊娠の症例報告

1. 3年前に腹痛で診断。発症せず、40週帝切。 (母親は出産1年後に腹痛、下半身麻痺死亡)	(林, 1983)
2. 3年前に腹痛で診断。26週に発症。(腹痛、嘔吐、頭痛、妄想、幻覚、意識障害) グルコース大量輸液、クロルプロマジンで徐々に改善。38週帝切。	(落合, 小橋, 1985)
3. 6年前に診断。30週に下肢浮腫。36週、高血圧(妊娠中毒症)。39週、蛋白尿、BUN上昇。 39週経膈分娩。	(田中, 1986)
4. 3年前に診断。6週頃から上腹部痛、本人希望で妊娠中絶。 (母親は弟を出産後、虫垂炎の診断で2回手術を受けた後死亡)	(大口, 1992)
5. 11年前に診断。17週腹痛、下肢痛が発症。グルコース大量輸液で軽快。 27週、妊娠中毒症(高血圧、頻脈)、呼吸促迫、全身浮腫、肺水腫、31週、帝切。 産褥25日に死亡。(肺水腫、DIC)	(徳山, 1993)
6. キャリア。妊娠中発症せず、経膈分娩。	(松本, 1994)

その後、人工呼吸と抗生剤(スルペラゾン グラシンス)、ステロイド等により治療を続け、肺線維症、肺炎は徐々に改善し、X線写真上も代償性肺気腫(10月12日)となり酸素投与を中止した。意識障害も改善傾向を認めた。神経学的後遺症はリハビリで徐々に改善し、平成7年12月22日、入院後9カ月目に退院した。しかしながら、現時点でも(平成8年11月)、記憶力は十分には回復していない。

考 察

本例は10歳頃から意識障害、性格変化があり、近医でてんかんと診断されていたが、これらの症状はAIPの発作であったと考えられる。本例のように精神科疾患として扱われているものの中にAIPが見逃されていたケースもあると言われ、注意が必要である。

AIPは10万人に1.5人と稀であり、腹部症状、神経症状、精神症状など多彩な症状が急性に発症する稀な疾患である。症状の揃い方によっては、全く異なる疾患に見えることがある。鑑別疾患も多く、妊娠中に急性発症すると診断が困難と言われる。本例の場合、精神症状に対しててんかんと診断されていたこと、腹部症状が妊娠悪阻と鑑別不可能であったこと、脳CTで原因不明の陳旧性脳梗塞を認めたこと、さらにまれな肺線維症を同時期に発症したことなどから症状が一層複雑で、診断が非常に困難であった。AIPは腹痛が初発症状のことが多いが、原因不明の精神症状、神経症状からもAIPを鑑別診断にいれることが重要である。

AIPの発症誘因は、解熱鎮痛薬、睡眠薬など薬剤の一部、かぜ薬の一種、アルコールの長期または多量摂取、妊娠、分娩、月経周期(月経前)、ストレス、手術侵襲、上気道感染(か

ぜなど)、尿路感染症など多岐にわたる。矢野ら¹⁾の国内の臨床統計によると、AIP145例中17例で、妊娠、月経、分娩が誘因であり、これらの産婦人科的因子が発症誘因の第3位である。また、AIP キャリアが妊娠すると半数近くが急性発症するといわれ、産婦人科領域でも注意を要する疾患である。本例も妊娠が誘因であると考えられるが、肺線維症、肺炎の合併も増悪させた因子であると思われる。

AIP が重症化すると呼吸筋麻痺などで死亡する危険がある。矢野ら¹⁾の集計でも、AIP 145例の予後は軽快90例、死亡43例(死亡率29.5%)、不変1例、不明12例と報告している。また、妊娠合併 AIP の予後として、Huber ら²⁾は妊娠した AIP 166例のうち妊娠中の急性発症68例(40.9%)、そのうち死亡21例(中絶後6/26流産後3/13 試験開腹後3/3 帝切後1/3 経膈分娩後1/7 妊娠中7/26)、死亡率30.8%と報告した。妊娠を中絶しても継続しても予後はほぼ同じで、AIP を発症してからでは妊娠中絶は必ずしも治療的手段とはならない。重篤な状態では処置による侵襲で逆に病状を悪化させる危険を伴うので、慎重に対応する必要がある。その後の報告³⁾では、ポルフィリン症50例(そのうち AIP は39例)、129回の妊娠中、急性発症は24例(48.0%)、死亡は1例であった。この報告でも妊娠中の急性発症は48.0%と高率であるが、管理がよくなったため、死亡例は減少していると述べている。しかし最近の国内の AIP 合併妊娠の症例報告⁴⁻¹⁰⁾(Table. 4)をみても、やはり死亡例があり決して楽観できる疾患ではない。これらの報告は我々の症例と異なり、6例とも妊娠前に診断されていた症例である。1例は発症前に妊娠中絶を選択している。残り5例が妊娠を継続し、そのうち3例(60%)が発症し、発症したもののうち1例(33%)が妊娠終了後(帝切後)に死亡している。妊娠中毒症が2例にみられるが、AIP の循環器症状に高血圧があり、妊娠中毒症発症に関連がある可能性も否定できない。

治療としては主にグルコース輸液、ステロイド、呼吸筋麻痺に人工呼吸、腹部症状にクロルプロマジン、高血圧と頻脈にはレセルピン、その他人工透析、ヘミン投与療法などがおこなわれる。後遺症にリハビリテーションも必要である。対症的に治療し、急性期が過ぎるのを待つのが基本的な考え方であるが、後遺症を残すこともあり¹¹⁾、治療と予後に関して十分にインフォームド・コンセントを行い、対応する必要がある。

AIP は常染色体優性遺伝であり、肝におけるポルフィビリノーゲンデアミナーゼ(PBG-D)の活性低下という酵素障害があり、最近その遺伝子異常も明らかになった¹²⁾。キャリアの診断も尿検査、血液検査によりある程度可能である¹³⁾。家系調査を行いキャリアを明かにし、疾患の説明と生活指導を行うことが発症予防、早期治療につながると考えられる¹⁴⁾。本例は家族歴から叔母、姉がキャリアの可能性があり、また、母親も易刺激性、ヒステリー性格でキャリアの特徴に一致する。よって母方からの遺伝が強く疑われるが、家族が家系調査を希望せず、実施できなかった。

妊娠中にびまん性間質性肺炎または特発性肺線維症(IPF)を発症することはきわめてまれであり¹⁵⁻¹⁹⁾、妊娠がこれらの疾患におよぼす影響も明らかではない。妊娠中に発症する IPF は、妊娠に伴う何らかの自己免疫機序、いわゆる膠原病、感染症の関与も推定されている。本例は治療を優先するため妊娠を中絶したところ、IPF が安定した。また、妊娠中に間質性肺炎を発症し急激な経過で死亡した症例¹⁶⁻¹⁷⁾、治療的中絶が有効であった症例^{18,19)}の報告もある。これらのことから妊娠が IPF を誘発、増悪させる場合があると考えられる。妊娠中の IPF は、迅速に対応しないと生命に関わることもあり、場合によっては治療的中絶が必要であろう。

おわりに

妊娠中に急性間歇性ポルフィリン症(AIP)と特発性肺線維症(IPF)を併発した症例を報告した。本症例はこれらの2疾患が合併した非常に稀な症例であり、症状も多彩で診断に苦慮した。妊娠は AIP の発症の誘因の一つであるうえ、妊娠に合併すると悪阻やてんかんや初期診断されることも多く、産婦人科領域においても認識すべき疾患である。家族歴、既往歴、症状(腹部症状、神経症状、精神症状)から AIP を疑うことが重要であり、尿中ポルフィリン体にて確定診断し、慎重に対応する必要がある。また、妊娠中の IPF は経過が速く重篤な場合があり、治療的中絶を含めた対応が必要である。

文 献

- 1) 矢野雄三、近藤雅雄、白鷹増男、他：ポルフィリ

- ン症、本邦臨床統計集（下巻）。日本臨床 51 : 347-362、1993
- 2) Huber FB : Porphyria and pregnancy. Schweiz Med Wochenschr 96 : 818-824,1966
- 3) Brodie MJ, Moore MR, Thompson GG et al : Pregnancy and the acute porphyrias. Br J Obstet Gynaecol 84 : 726-731,1977
- 4) 林孝平、中村紀子、瀬古敬、他 : 帝王切開術で女児を出産した急性間歇性ポルフィリン症の1例。神経内科 18 : 383-385、1983
- 5) 落合陽治、斎藤清子、坂野成宏、他 : 精神障害と尿崩症を合併した急性間歇性ポルフィリン症の帝王切開麻酔。麻酔 34 : 500-507、1985
- 6) 小橋勇二、玉田隆、赤堀周一郎、他 : 妊娠中に発症した急性間歇性ポルフィリン症の1例。産婦中四会誌 : 267-268、1985
- 7) 田中哲二、安田博、春山康久、他 : 急性間歇性ポルフィリン症合併妊娠の1例-母体および新生児の尿中ポルフィリン動態に関する検討-。産科と婦人科 53 : 1559-1565、1986
- 8) 大口昭英、佐竹紳一郎、小嶋康夫、他 : 急性間歇性ポルフィリン症合併妊娠の1症例。産科と婦人科 59 : 1565-1570、1992
- 9) 徳山真弓、庄司潔、大塚博光、他 : 重篤な経過をたどった急性間歇性ポルフィリン症 (AIP) 合併妊娠の1例。日産婦関東連会報 30 : 147-148、1993
- 10) 松本純、網中雅仁、小林宏基、他 : 強い遺伝性を有する AIP の1家系 手術または出産によるポルフィリン代謝の推移。日衛誌 49 : 422、1994
- 11) 木村千代美、川井尚臣、西田善彦、他 : ミオグロビン尿と無動性無言、つづいて失外套症候群をきたした急性間歇性ポルフィリン症。神経内科 28 : 292-298、1988
- 12) 近藤雅雄、布村健一、工藤吉郎、他 : 急性間歇性ポルフィリン症のポルフィリン代謝異常と早期診断。ポルフィリン 3 : 205-210、1994
- 13) 工藤吉郎、中村磐男、坂口武洋、他 : 強い遺伝性を有する急性間歇性ポルフィリン症の1家系。医学のあゆみ 148 : 267-268、1989
- 14) 酒井敏夫 : 強い遺伝性を有する急性間歇性ポルフィリン症 (AIP) の1家系-とくに発症者ならびにキャリアの経過について-。聖マリアンナ医科大学雑誌 21 : 74-83、1993
- 15) 大谷寧子、佐藤元美、谷藤正人、他 : 妊娠中に発症したびまん性間質性肺炎の1例。岩手病医会誌 24 : 100、1984
- 16) 前田盛、植田規文、松尾武文、他 : 妊娠8カ月で、間質性肺炎、DIC、を合併した急性妊娠脂肪肝の一剖検例。神戸常盤短期大学紀要 6 : 251-255、1984
- 17) 後藤正人、福本正子、川口英祐、他 : びまん性間質性肺炎と特発性心筋炎を合併した妊娠の1例。日産婦東京会誌 31 : 416-421、1982
- 18) Sholapurkar SL, Vasishta K, Dhall GI et al : Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) necessitating therapeutic midtrimester abortion : a case report. Asia-Oceania J Obstet Gynecol 17:303-306,1991
- 19) Omote K, Nishikawa T, Homma E et al : Cesarean section for saving a pregnant woman with acute respiratory failure. Hiroshima J Anesthesia 24:29-33,1988

A case of acute intermittent porphyria associated with idiopathic pulmonary fibrosis in pregnancy.

Toshiya MATSUZAKI¹⁾, Hiromi KINOSHITA¹⁾, Koji OGURA¹⁾, Hiroshi HASEBE¹⁾,
Hiroyasu INO¹⁾, Haruo KONDO²⁾, Hajime MIYAKE³⁾, Hisatsugu HUKUGAWA⁴⁾, Kenjiro MASUDA⁵⁾

- 1) Division of obstetrics and gynecology, Komatushima Red Cross Hospital
- 2) Division of pulmonary medicine, Komatushima Red Cross Hospital
- 3) Division of neurosurgery, Komatushima Red Cross Hospital
- 4) Division of psychiatry, Komatushima Red Cross Hospital
- 5) Division of internal medicine, Komatushima Red Cross Hospital

A 30-year-old woman with acute intermittent porphyria (AIP) associated with idiopathic pulmonary fibrosis in pregnancy is described. She had several psychotic episodes from the age of 10 years old. She was admitted for hyperemesis gravidarum and treated with intravenous fluids. A neuropsychiatric syndrome developed with vertigo, abducens palsy, nystagmus, irritability, memory and concentration difficulties. Thereafter, she presents with rapidly progressive dyspnea. Steroids and antibiotics were administered. Because of respiratory failure, termination of pregnancy was done at 17 weeks of pregnancy by vaginal cesarian section. Pulmonary function and clinical status of the patient improved gradually after abortion. Raised porphyrin precursors were found in the patient's urine and she was diagnosed as AIP. Thiamine deficiency, brainstem apoplexy and an obstetric complication producing closely related symptoms were excluded. She was diagnosed as idiopathic pulmonary fibrosis because the chest film showed diffuse bilateral reticulonodular shadowing and serum LDH level was elevated. AIP and IPF are rare complications of pregnancy. Therapeutic abortion might be recommended to IPF in pregnancy.

Keywords : Acute intermittent porphyria, Idiopathic pulmonary fibrosis, Pregnancy

Komatushima Red Cross Hospital medical Journal 2 : 63-69, 1997
